

---

## PRESENTACION DE CASOS

---

### **Síndrome Holt Oram. Presentación de dos casos de la provincia Pichincha. República del Ecuador.**

### **Holt Oram syndrome. Presentation of two cases in the Pichincha province. Republic of Ecuador.**

*Maria Beatriz Iglesias Rojas,<sup>I</sup> Prisca Sarahi Nuñez Millán,<sup>II</sup> Zoila Libia Montalbán Sanabria,<sup>III</sup> Miguel Ramirez Carballo,<sup>IV</sup> Vivian de la Caridad Frontela Rodríguez.<sup>V</sup>*

#### **Resumen**

El síndrome Holt Oram, descrito en 1960, se caracteriza por la asociación de cardiopatía congénita y malformaciones de los miembros superiores, especialmente hipoplasia o ausencia de pulgares. Se presentaron las características clínicas de dos casos con este síndrome, de una misma familia. El diagnóstico de los mismos se realizó en el contexto de la Misión Solidaria “Manuela Espejo”, en la provincia Pichincha, República del Ecuador. Se confirmó el patrón de herencia autosómico dominante, y la expresividad variable de la entidad. Se demostró que esta entidad puede generar una discapacidad física motora debido a los defectos en las extremidades.

**Palabras clave:** Síndrome Holt Oram, enfermedad genética, discapacidad, autosómico dominante, expresividad variable, discapacidad física motora/etología genética.

#### **Introducción**

Holt y Oram describieron en 1960 un síndrome caracterizado por la asociación de cardiopatía congénita y malformaciones de los miembros superiores, especialmente hipoplasia o ausencia de pulgares. Este síndrome es una enfermedad con un patrón de herencia autosómico dominante con expresividad variable. Constituye la entidad más

#### **Abstract**

Holt and Oram described in 1960 a syndrome characterized by the association of congenital cardiopathy and malformations of the upper limbs, especially hypoplastic or absent thumbs. The aim of this article is to present the clinical features of two cases in the same family with this syndrome, which were diagnosed in the context of the “Manuela Espejo” Solidary Mission in the Pichincha province, Republic of Ecuador. The autosomal dominant inheritance pattern and variable expressivity of the entity were confirmed. It was demonstrated that this entity can originate a physical disability due to limb defects.

**Keywords:** Holt Oram syndrome, genetic disease, disability, autosomal dominant, variable expressivity, physical disability/genetic etiology.

frecuente dentro de los síndromes corazón-mano, y se reporta una prevalencia al nacimiento de 1 por cada 100 000 nacidos vivos.<sup>1</sup>

Entre las manifestaciones clínicas de este síndrome se encuentran alteraciones cardiovasculares como los defectos septales atriales de tipo *Osteum Secundum*, y ventriculares. El síndrome del corazón izquierdo hipoplásico suele ser frecuente en esta entidad.<sup>1</sup>

<sup>I</sup> Master en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río. Cuba. E-mail: [mbeatriz@princesa.pri.sld.cu](mailto:mbeatriz@princesa.pri.sld.cu)

<sup>II</sup> Master en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río. Cuba.

<sup>III</sup> Licenciada en Psicopedagogía. Centro Médico Psicopedagógico “Gregorio Toribio Morgan”. Provincia Cienfuegos. Cuba.

<sup>IV</sup> Master en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Centro Provincial de Genética Médica de Granma. Cuba.

<sup>V</sup> Master en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río. Cuba.

Las alteraciones torácicas y esqueléticas consisten en la ausencia del músculo pectoral mayor, *pectus excavatum*, *pectus carinatum*, anomalías vertebrales, escoliosis, entre otras.<sup>2</sup>

Los defectos congénitos de las extremidades muestran ausencia del pulgar, pulgar bífido, pulgar trifalángico, anomalías de los huesos del carpo, meromelias del brazo y defectos radioulnares.<sup>3</sup>

Este síndrome se debe a mutaciones en el gen TBX5, que pertenece a la familia de genes homeóticos “cajas T”, que se ubica en el cromosoma 12 (locus q21.3-q22). El gen contiene nueve exones y tiene una longitud de 47 Kb. La proteína que codifica promueve el proceso de embriogénesis y diferenciación de estructuras cardiovasculares y de las extremidades. Participa en la diferenciación de los cardiomocitos interactuando con otros genes.<sup>1,4-10</sup>

Se ha descrito que la expresividad variable de este síndrome está dada por la naturaleza y tipo de mutación que afecta al gen. Mutaciones sin sentido, que generan una proteína truncada o ausente, ocasionan anomalías sustanciales tanto cardiovasculares como esqueléticas y de extremidades. Por otra parte, mutaciones con sentido, como las sustituciones *gly80arg*, afectan en mayor proporción las estructuras septales, y en menor grado las esqueléticas. La sustitución *arg237gln* afecta en mayor grado las extremidades superiores.<sup>1</sup>

Se presentan las características clínicas de dos casos de la misma familia con síndrome Holt Oram, diagnosticados por primera vez en el contexto del estudio clínico-genético, psicopedagógico y social de las personas con discapacidad llevado a cabo en la República del Ecuador por la Misión Solidaria del ALBA “Manuela Espejo”.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo de tipo reporte de casos, en el que se aplicó el método clínico para la recolección de la información a través del instrumento de clasificación inicial de la discapacidad, aplicado en el mencionado estudio.

Se realizó una exhaustiva anamnesis y examen físico y dismorfológico de los casos, llegando a una conclusión diagnóstica y a diagnósticos diferenciales con otras entidades. A continuación se presentan las principales características:

### Caso 1:

Individuo de sexo femenino, de seis años de edad, nacida de parto eutóxico a las 39 semanas de gestación, buen peso; dada de alta a los tres días.

Datos positivos al examen físico: cuello corto, clavículas hipoplásicas e hipoplasia de los pectorales mayores. Soplo sistólico 3/6 en la base.

En extremidades superiores brazos cortos, ausencia de pulgares. (Figura 1)

**Figura 1.** (A y B): Paciente con síndrome Holt Oram. Se observa ausencia del pulgar en ambas manos y cuello corto. Fotografía obtenida y publicada con el consentimiento informado de los padres.<sup>3</sup>



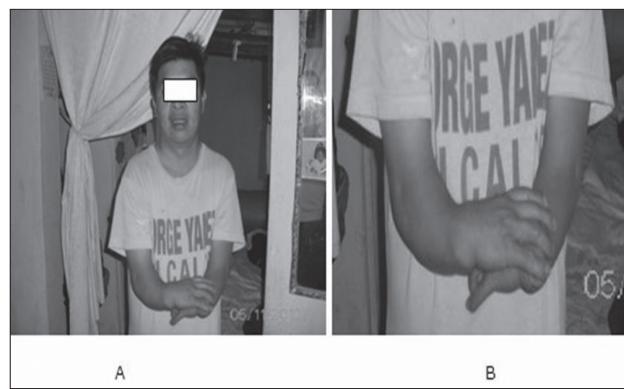
### Antecedentes familiares:

Madre 23 años, sana, sin malformaciones. Parto intra hospitalario, a término, antecedentes de un hijo y un aborto anterior. No hay consanguinidad entre los padres. Entre los familiares del padre y la madre no hay otras personas afectadas.

### Caso 2:

Padre con malformaciones. Cardiopatía compleja sin operar, clavículas hipoplásicas, hipoplasia de los pectorales mayores, acortamiento de los antebrazos y ausencia de los pulgares (Figura 2).

**Figura 2.** Paciente con síndrome Holt Oram. Se observa meromelia parcial cubito radial intercalar y bilateral, con ausencia del pulgar en ambos manos. Fotografía obtenida y publicada con el consentimiento informado del paciente.



No hay consanguinidad entre los padres. Entre los

familiares del padre y la madre no hay otras personas afectadas.

Para la presentación de ambos casos se respetó el consentimiento informado de los pacientes y familiares de participar en el estudio y publicar los resultados y fotografías.

## Discusión

Teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas anteriormente expuestas se llegó a la conclusión que dada la similitud de las manifestaciones clínicas presentes en el padre y en la hija, se trata del mismo síndrome, en el que se afectan dos estructuras principales, las extremidades y el corazón, lo que causa la discapacidad físico motora.

Antes de proceder a realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades en las que se afectan ambas estructuras, se realizó una ecocardiografía para obtener más información sobre los síntomas y signos de los pacientes y corroborar la impresión diagnóstica. El resultado fue una cardiopatía compleja con comunicación interauricular.

Ante estos hallazgos se planteó el síndrome Holt Oram. Es interesante señalar en el diagnóstico diferencial la semejanza que existe con otros síndromes de malformaciones congénitas múltiples que se acompañan de cardiopatía, entre ellos la asociación VATER, la displasia ventriculorradiada, la anemia de Fanconi, la amegacariocitosis congénita y algunas aberraciones cromosómicas.<sup>1,10</sup>

Entre otras entidades que se descartaron se encuentran el síndrome Mamario ulnar ocasionado por mutaciones en el gen TBX3 localizado en el cromosoma 3; el síndrome Townes Brocks, que afecta las estructuras del radio, ano, oído, y riñones, causado por mutaciones en el gen SALL1; el síndrome Mano

corazón II (síndrome Tabatznik), caracterizado por una braquidactilia tipo D y el síndrome Corazón mano III (Tipo Español), que presenta braquidactilia tipo C. Se descartó la exposición a factores teratogénicos como el uso del Valproato.<sup>1</sup>

Se han encontrado numerosos casos aislados y familiares con expresividad variable, tanto en lo que se refiere a la cardiopatía como a las alteraciones de las extremidades superiores. Incluso, algunos miembros de la familia estudiada presentan solo malformaciones esqueléticas. Se recomienda la valoración ecocardiográfica de estos casos, aunque al examen físico cardiovascular impresiona normal. No obstante, la ausencia de malformaciones cardiovasculares no los exonera de la entidad clínica, pues podrían presentar mutaciones en el gen TBX5 que afecten un dominio específico de la proteína y provoquen anormalidades en un solo sistema de órganos.<sup>4</sup>

En el síndrome de Holt Oram la inteligencia no está afectada, y la supervivencia y calidad de vida dependen de las malformaciones presentes.<sup>2</sup> Se considera útil recomendar la búsqueda de anomalías extracardiacas en niños con cardiopatías congénitas, ya que la frecuencia de ellas en esos casos alcanza un 25 %, y la búsqueda de cardiopatía, intencionadamente, en niños con malformaciones de las extremidades.<sup>2,3</sup>

El síndrome Holt Oram constituye una de las enfermedades genéticas que se origina por mutaciones en un gen homeótico y se caracteriza por una expresividad variable en los defectos congénitos que éstas ocasionan. El conocimiento de los mismos, garantizan un diagnóstico certero de la entidad clínica y un adecuado asesoramiento genético al paciente y a la familia.

## Referencias bibliográficas

- Deborah A McDermott, Craig T Basson, Holt-Oram syndrome. Genereview [Fecha de acceso 31 de marzo del 2011]. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1111/>.
- Aviña-Fierro JA, Colonnelli-Barba G. Síndrome Holt-Oram asociado con anomalías faciales. Informe de un caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2010;48(6):657-9.
- Martínez-García M, Lorda-Sánchez I, García-Hoyos M, Ramos C, Ayuso C, Trujillo-Tiebas MJ. Síndrome de Holt-Oram: descripción de 7 casos. Med Clin Barcelona. 2010;135(14):653-7.
- Boogerd Cornelis J J, Dooijes D, Ilgun A, Hordijk R, Van De Laar I, Rump P, Veenstra-Knol H E, Moorman AF M, Barnett P, Postma AV. Functional analysis of novel TBX5 T-box mutations associated with Holt-Oram syndrome. Cardiovascular Research. 2010;88:130-39.
- Loya-García BE, Montesano-Delfín JR, Guízar-Mendoza JM, Gallegos-Rivas MC, Hernández-González MA, Venegas-Loya P. Síndrome de Holt-Oram asociado con hipertensión portal. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2009;47(4): 421-6.
- Sunagawa S, Kikuchi A, Sano Y, Kita M, Ono K, Horikoshi T, Takagi K, Kawame H. Prenatal diagnosis of Holt-Oram syndrome: role of 3-D ultrasonography. Congenit Anom. 2009;49(1):38-41.

7. Chun F, Qiuyun Ch, Wang QK. Functional Role of Transcriptional Factor TBX5 in Pre-mRNA Splicing and Holt-Oram Syndrome via Association with SC35. *J Biol Chem.* 2009;284(38):25653-63.
8. Robati S, Tayton E, Hashem T. Carpal tunnel syndrome in a Holt-Oram patient. *J Hand Surg Eur.* 2009;34 (6):805-6.
9. Boogerd CJJ, Dooijes D, Ilgun A, Mathijssen I B, Hordijk R, Van de Laar IMBH, Rump P, Veenstra-Knol HE, Moorman AFM, Barnett P, Postma AV. Corrigendum to: Functional analysis of novel TBX5 T-box mutations associated with Holt-Oram syndrome . *Cardiovascular Research.* 2011;89:253.
10. Babakhouya A, Atmani S, Khabach K, Abourazzak S, Chaouki S, Bouharrou A, Hida M. Le syndrome de Holt-Oram à propos d'un cas. *Archives de Pediatrie.* 2010;17:149.